



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 20 347 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 20 347.7  
㉔ Anmeldetag: 19. 6. 93  
㉚ Offenlegungstag: 22. 12. 94

⑤1 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**C 07 D 239/82**  
C 07 D 239/78  
C 07 D 471/04  
C 07 D 401/04  
C 07 D 405/04  
C 07 D 409/04  
C 07 D 403/04  
C 07 D 417/04  
C 07 D 405/04  
A 61 K 31/505

DE 43 20 347 A 1

// C07D 521/00 (C07D 471/04,221:00,239:00) (C07D 239/78,213:04,333:04,307:34,209:04) C07C 233/33,231/02

㉚ Anmelder:

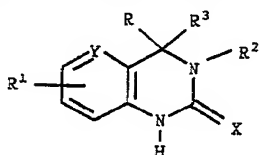
Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE

㉚ Erfinder:

Koenig, Bernhard, Dipl.-Biol. Dr., 82335 Berg, DE;  
Leser, Ulrike, Dipl.-Biol. Dr., 81375 München, DE;  
Mertens, Alfred, Dipl.-Chem. Dr., 69198 Schriesheim,  
DE

⑤4 Quinazolin-Derivate und diese enthaltende Arzneimittel

⑤7 Die Erfindung betrifft Quinazolin-Derivate der Formel I



(I),

Y ein Stickstoffatom oder CR<sup>1</sup> bedeutet,  
sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und  
physiologisch verträgliche Salze.

in der

R einen Phenylring oder einen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und diese gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Azido,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Sulfonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano oder Azido, R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylreste gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy und Mercapto substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein können,

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bedeutet, die durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert sein kann,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 94 408 051/306

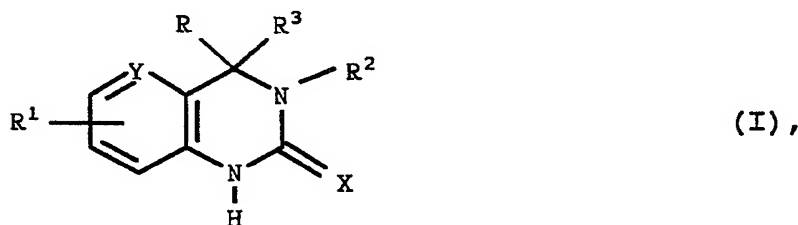
11/46

DE 43 20 347 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Quinazolin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft Quinazolin-Derivate der Formel I



in der

R einen Phenylring oder einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7—15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1—4 bzw. 1—5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind, wobei die vorgenannten Phenylringe, die mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ringe oder das heterocyclische mono-, bi- oder tricyclische Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, Amino, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-

C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Azido, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1—6 C-Atomen oder C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Amino, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylamino, Sulfonamido, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano oder Azido,

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die vorgenannten Alkyl oder Alkenylreste gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy und Mercapto substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein können,

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bedeutet, die durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert sein kann,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Y ein Stickstoffatom oder CR<sup>1</sup> bedeutet,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

Quinazoline-Derivate mit ähnlicher Struktur sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 93/04047 bekannt. Die dort beschriebenen Derivate sind Inhibitoren der Reversen Transkriptase und können zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden. Außerdem sind Quinazolin-Derivate in der Patentliteratur für verschiedene medizinische Anwendungen bereits beschrieben. Dies trifft insbesondere für solche Derivate zu, bei denen der Rest R ein unsubstituierter Phenylring und R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Chlor bedeutet. Die japanische Anmeldung JP 7214183 beschreibt in 3-Stellung substituierte Chinazolin-2-one mit antiinflammatorischer und analgetischer Wirkung. In der deutschen Offenlegungsschrift 2508543 werden Quinazoline als Zwischenprodukte zur Herstellung von antidepressiv wirksamen Arzneimitteln verwandt. Antidepressive, antiinflammatorische, analgetische und bakterizide Wirkung wird 3-substituierten Chinazolin-2-onen in den deutschen Offenlegungen 2162327 und 2166327 zugeschrieben. Als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln mit hypotensiver und Plättchen inhibierender Wirkung werden 3-substituierte Quinazoline in der japanischen Anmeldung JP 7844592 genannt. Die Synthese dieser Quinazolinderivate wird ausführlich in Chem. Pharm. Bull. 29, 2135, 1981 beschrieben. Eine antivirale Aktivität wurde bei diesen Derivaten bisher jedoch nicht nachgewiesen.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Quinazoline zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine antivirale Wirkung und eignen sich zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen, die durch DNA-Viren wie z. B. das Herpes-Simplex-Virus, das Zytomegalie-Virus, Papilloma-Viren, das Varicella-Zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus oder RNA-Viren wie Toga-Viren oder insbesondere Retroviren wie die Onko-Viren HTLV—I und II, sowie die Lentiviren Visna und Humanes-Immunschwäche-Virus HIV-1 und -2, verursacht werden.

Besonders geeignet erscheinen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retroviralen HIV-Infektion beim Menschen, wie der anhaltenden, generalisierten Lymphadenopathie (PGL), dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS-verwandten Komplex (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine ausgeprägte antivirale Wirkung und eignen sich insbesondere zur Behandlung von viralen bzw. retroviren Infektionen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS),

den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV)-, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beeinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir®, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M.S. (1988) J.Infec.Dis. 157, 427-431). Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen diese Nachteile nicht. Sie wirken antiviral, ohne in pharmakologisch relevanten Dosen cytotoxisch zu sein.

Es konnte nun nachgewiesen werden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Vermehrung von DNA- bzw. RNA-Viren auf der Stufe der virus spezifischen DNA- bzw. RNA-Transkription hemmen. Die Substanzen können über die Inhibierung des Enzyms Reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren beeinflussen (vgl. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 bzw. Nature 325, 773 1987).

Da ein sehr großer Bedarf an Chemotherapeutica besteht, die möglichst spezifisch mit retroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne die normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen, könnten die genannten Verbindungen vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptomatischer oder klinischer Relevanz ist.

Die Trennung der Racemate in die Enantiomeren kann analytisch, semipräparativ und präparativ chromatographisch auf geeigneten optisch aktiven Phasen mit gängigen Elutionsmitteln durchgeführt werden.

Als optisch aktive Phasen eignen sich beispielsweise optisch aktive Polyacrylamide oder Polymethacrylamide, z. T. auch an Kieselgel (z. B. ChiraSpher® von Merck, Chiralpak® OT/OP von Baker), Celluloseester/-carbamate (z. B. Chiracel® OB/OY von Baker/Daice), Phasen auf Cyclodextrin- oder Kronenetherbasis (z. B. Crownpak® von Daice) oder mikrokristallines Cellulosetriacetat (Merck).

Ein carbocyclischer Ring R mit 7-15 C-Atomen kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und pro Ring jeweils 5 oder 6 C-Atome aufweisen. Dieser Ring kann gesättigt, ungesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch sein. Beispielhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: der Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Flourenyl-, Indenyl-, Acenaphthyl-, Norbornyl-, Adamantylring oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenylgruppe. Der carbocyclische Ring kann darüberhinaus mono- oder disubstituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander bevorzugt in o- oder m-Stellung stehen können.

Die heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ringsysteme des Restes R enthalten pro Ring 5 oder 6 Kohlenstoffatome, wobei 1-4 bzw. 1-5 C-Atome durch die Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff ersetzt sein können. Die Ringsysteme können aromatisch, partiell oder vollständig hydriert sein. Beispielhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: das Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiophen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cumaron-, Thionaphthen-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol-, Benzimidazol-, Benzotriazol-, Chromen-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylendioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Phenazin- oder Purinsystem, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können. Das heterocyclische Ringsystem kann darüberhinaus mono- oder disubstituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander bevorzugt in o- oder m-Stellung stehen können.

R bedeutet bevorzugt unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl oder Halogen, wobei die zuvor genannten aliphatischen Reste bevorzugt bis zu 3 Kohlenstoffatomen enthalten.

Carbocyclische Ringe R sind bevorzugt Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Flourenyl, Acenaphthyl-, Phenanthrenyl, Norbornyl, Adamantyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die carbocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl oder Halogen, wobei die zuvor genannten aliphatischen Reste bevorzugt bis zu 3 Kohlenstoffatomen enthalten.

Heterocyclische Ringsysteme R sind bevorzugt Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Triazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Cumaron, Thionaphthen, Benzimidazol, Chinazolin, Methylendioxybenzol, Ethylendioxybenzol, Carbazol, Acridin und Phenothiazin, wobei die heterocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl oder Halogen.

Für den Rest R<sup>1</sup> ist Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano und Azido bevorzugt.

Bevorzugt für R<sup>2</sup> sind C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthiomethyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthiopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxyethyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxypropyl.

R<sup>3</sup> bedeutet insbesondere eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen, die geradkettig oder verzweigt sein kann, vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe, wobei die Alkylgruppe an einem oder mehreren C-Atomen durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert ist und insgesamt bis zu drei Halogensubstituenten vorhanden sein können. Halogenatome sind insbesondere das Fluor-, Chlor- oder Bromatom. Besonders bevorzugt kommt die Trifluormethyl- und Trichlormethylgruppe in Frage.

X ist bevorzugt Sauerstoff.

Unter Halogen ist allgemein Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen, bevorzugt Fluor, Chlor und Brom.

Y ist bevorzugt ein Stickstoffatom oder die Gruppe CH.

Besonders bevorzugte Reste für R sind Phenyl, durch C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-alkylamino, Amino, Hydroxy, Azido, Trifluormethyl oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl bzw. durch Methyl oder Halogen trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Acenaphthyl, Phenanthrenyl, Adamantyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Indolyl, Chinolyl, Benzimidazolyl, Methylendioxyphenyl, Carbazolyl und Phenothiazinyl und durch Methyl oder Halogen mono- oder disubstituierte Derivate der vorgenannten carbocyclischen oder heterocyclischen Ringe.

Für R<sup>1</sup> ist besonders bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Allyl, Methoxy, Ethoxy, Methylmercapto, Ethylmercapto, Methylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Azido, Cyano, Hydroxy und Halogen, wobei Chlor und Brom für Halogen bevorzugt in Frage kommen.

Für R<sup>2</sup> sind Methyl, Ethyl und Isopropyl besonders bevorzugt.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R, R<sup>1</sup>, X und Y, die oben angegebene Bedeutung haben und R<sup>2</sup> Methyl oder Ethyl ist.

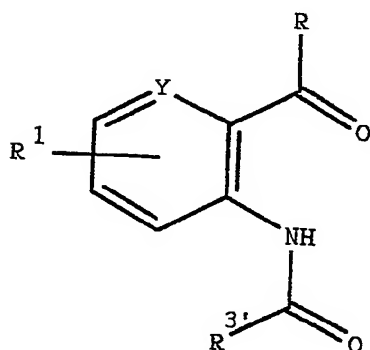
Für R<sup>3</sup> ist insbesondere Trichlormethyl bevorzugt.

Die Arzneimittel enthalten mindestens eine Verbindung der Formel I zur Behandlung von viralen Infektionen und können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1—100 mg, vorzugsweise 0,2—80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2—5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1—2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5—500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1—3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2—1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5—1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutischen Zubereitungen können auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe der oben genannten Infektionen eingesetzt werden. Beispiele dieser weiteren Arzneimittel beinhalten Mittel, die zur Behandlung und Prophylaxe von HIV-Infektionen oder diese Krankheit begleitende Erkrankungen einsetzbar sind wie 3'-Azido-3'-desoxythymidin, 2',3'-Didesoxynukleoside wie z. B. 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyadenosin und 2',3'-Didesoxyinosin, acyclische Nukleoside (z. B. Acyclovir), Interferone wie z. B. alpha-Interferon, renale Ausscheidungs-Inhibitoren wie z. B. Probenicid, Nukleosid-Transport-Inhibitoren wie z. B. Dipyridamol, als auch Immunmodulatoren wie z. B. Interleukin II oder Stimulierungs-Faktoren wie z. B. der Granulocyten-Makrophagen-Kolonie Faktor. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und das andere Arzneimittel können jeweils einzeln, gleichzeitig, gegebenenfalls in einer einzigen oder zwei getrennten Formulierungen oder zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht werden, so daß ein synergistischer Effekt erreicht wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach literaturbekannten Verfahren (Chem. Pharm. Bull. 29, 2135, 1981 oder Heterocycles 29, 1317, 1989) hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

in der R und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und R<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>—6-Alkyl, CBr<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub> oder CF<sub>3</sub> sein kann, mit einem Amin der allgemeinen Formel III

H<sub>2</sub>N—R<sup>2</sup> III,

in der R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur evtl. in Gegenwart katalytischer Mengen Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure oder Salzsäure umsetzt und gegebenenfalls anschließend Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I nachträglich umwandelt und anschließend chromatographisch bzw. durch Umkristallisation reinigt. Racemate können durch Chromatographie an geeigneten optisch aktiven Phasen, z. B. Cellulosetriacetat, in die Antipoden getrennt werden.

Die nachträgliche Umwandlung von Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I betreffen z. B. die Herstellung von Verbindungen mit R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff. Diese Verbindungen werden z. B. hergestellt aus Verbindungen der Formel I mit R<sup>2</sup> = Trihalogenmethyl durch Reaktion mit einem Reduktionsmittel wie z. B. NaBH<sub>4</sub> oder LiAlH<sub>4</sub> in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20°C und 150°C.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X=S werden hergestellt durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, mit schwefelgruppenübertragenden Verbindungen, wie z. B. Lawesson's Reagenz.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II werden nach literaturbekannten Verfahren aus Aminobenzophenon-Derivaten durch Acylierung gewonnen. Die substituierten oder unsubstituierten 2-Aminobenzophenon-Derivate lassen sich vorteilhaft nach den von David A. Walsh beschriebenen Verfahren (Synthesis, 677, 1980) herstellen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten der folgenden Verbindungen der Formel in Frage, die als racemischen Gemische oder in optisch aktiver Form bzw. als reine R- und S-Enantiomere vorliegen können:

1. 3-Ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
2. 3-Ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)thion
3. 3-Ethyl-4-(3-methylphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
4. 3-Ethyl-4-(3-chlorphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
5. 3-Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
6. 3-Ethyl-4-(2,3-dimethylphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
7. 3-Ethyl-4-(3,5-dimethylphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
8. 3-Ethyl-4-(1-naphthyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
9. 3-Ethyl-4-(4-indonyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
10. 3-Ethyl-4-(2-amino-5-methylphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
11. 3-Ethyl-4-(3,5-dichlorphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
12. 3-Ethyl-4-(6-methyl-2-pyridyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
13. 3-Ethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
14. 3-Ethyl-4-(2-thienyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
15. 3-Ethyl-4-(2-furanyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
16. 3-Ethyl-4-phenyl-6-chlor-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
17. 3-Ethyl-4-phenyl-6-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
18. 3-Ethyl-4-phenyl-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
19. 3-Ethyl-4-phenyl-5-chlor-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
20. 3-Ethyl-4-phenyl-5-nitro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
21. 3-Ethyl-4-phenyl-8-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
22. 3-Ethyl-4-phenyl-7-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
23. 3-Ethyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-b]pyrimidin-2(1H)on
24. 3-Ethyl-4-(3-methylphenyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-b]pyrimidin-2(1H)on
25. 3-Ethyl-4-(3-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-b]pyrimidin-2(1H)on
26. 3-Ethyl-4-(6-methyl-2-pyridyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-b]pyrimidin-2(1H)on
27. 3-Ethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-b]pyrimidin-2(1H)on
28. 3-Ethyl-4-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
29. 3-Ethyl-4-trichlormethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
30. 3-Ethyl-4-trifluormethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
31. 3-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
32. 3-Methylthioethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
33. 3-(2-Hydroxypropyl)-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
34. 3-Allyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
35. 3-Cyclopropyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
36. 3-(1-Cyclopentyl)-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
37. 3-(3-Chlorpropyl)-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on
38. 3-(Ethoxyethyl)-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on

Beispiel 1

4-Trichlormethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on

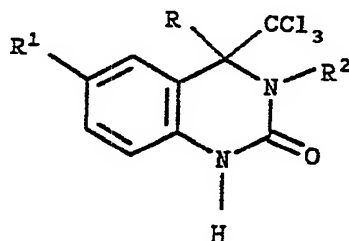
a) Zu 5 g (25 mmol) 2-Aminobenzophenon in 50 ml Toluol und 2.2 ml Pyridin tropft man 3.1 ml (27.5 mmol) Trichloracetylchlorid in 10 ml Toluol bei 10°C unter Rühren. Nach einer Stunde wird der Ansatz 3 × mit Wasser geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit Isohexan angerieben und die Kristalle abgesaugt.

Man erhält 7.7 g 2-Trichloracetylaminobenzophenon vom Smp. 103–105°C.

b) 1 g (2.9 mmol) 2-Trichloracetylaminobenzophenon, 1.6 g (11.7 mmol) Triethylamin und 1.84 g (23.4 mmol) Ethylamin-Hydrochlorid, werden in 5 ml DMSO 24 Stunden unter Stickstoff gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und die Kristalle abgesaugt. Nach Umkristallisierung erhält man 0.7 g der Titelverbindung vom Smp. 223–225°C.

### Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man die folgenden Produkte:



| Nr. | R                      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                    | Smp.    |
|-----|------------------------|----------------|---------------------------------------------------|---------|
| 2 a | 3-Methylphenyl         | H              | Et                                                | 212–217 |
| 2 b | 3-Methylphenyl         | Cl             | Et                                                | 247–251 |
| 2 c | 3,5-Dimethylphenyl     | H              | Et                                                | 253–256 |
| 2 d | 3,5-Dichlorphenyl      | H              | Et                                                | 271–273 |
| 2 e | 3-Trifluormethylphenyl | H              | Et                                                | 229–234 |
| 2 f | phenyl                 | Cl             | Et                                                | 197–200 |
| 2 g | phenyl                 | H              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | 215–218 |
| 2 h | phenyl                 | H              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | 233–238 |
| 2 i | phenyl                 | Cl             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 259–263 |
| 2 j | phenyl                 | Cl             | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 264–268 |

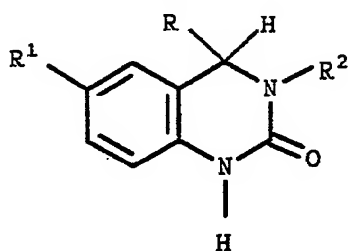
## Beispiel 3

## 3-Ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)on

1.4 g (3.8 mmol) der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung wurde in 20 ml DMF gelöst und bei 25°C mit 0.3 g (7.6 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Nach 16 Stunden wurde mit Wasser verdünnt, vorsichtig mit 2 N HCl versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Man erhält 0.85 g der Titelverbindung vom Smp. 170–172°C.

## Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man die folgenden Produkte:



| Nr. | R                      | R¹ | R²                                                | Smp.    |
|-----|------------------------|----|---------------------------------------------------|---------|
| 4 a | 3-Methylphenyl         | H  | Et                                                | 186-187 |
| 4 b | 3-Methylphenyl         | Cl | Et                                                | 194-196 |
| 4 c | 3,5-Dimethylphenyl     | H  | Et                                                | 200-205 |
| 4 d | 3,5-Dichlorphenyl      | H  | Et                                                | 216-218 |
| 4 e | 3-Trifluormethylphenyl | H  | Et                                                | 174-177 |
| 4 f | phenyl                 | Cl | Et                                                | 145-149 |
| 4 g | phenyl                 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | 162-165 |
| 4 h | phenyl                 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | 180-184 |
| 4 i | phenyl                 | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 209-211 |
| 4 j | phenyl                 | Cl | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 212-216 |

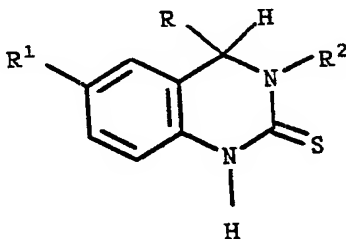
## Beispiel 5

## 3-Ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-thion

0.5 g (1.9 mmol) der in Beispiel 3 erhaltenen Verbindung wurde mit 0.75 g (1.9 mmol) Lawessons-Reagenz in 25 ml Toluol bei 90°C gerührt. Nach 4 und 8 Stunden wurde nochmals die gleiche Menge Lawessons-Reagenz zugesetzt. Nach 24 Stunden wurde das Toluol mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Laufmittel: 60% Isohexan-40% Essigester) gereinigt. Nach Eindampfen der gewünschten Fraktionen wurde der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Man erhält 110 mg der Titelverbindung vom Smp. 160–62°C.

## Beispiel 6

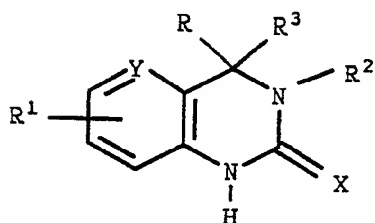
Analog Beispiel 5 erhält man die folgenden Produkte:



| Nr. | R                  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                    | Smp.    |
|-----|--------------------|----------------|---------------------------------------------------|---------|
| 5 a | 3-Methylphenyl     | H              | Et                                                | 181–186 |
| 5 b | 3-Methylphenyl     | Cl             | Et                                                | 185–188 |
| 5 c | 3,5-Dimethylphenyl | H              | Et                                                | 190–192 |
| 5 d | phenyl             | H              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | 199–201 |

## Patentansprüche

## 1. Quinazolin-Derivate der Formel I



(I),

in der

R einen Phenylring oder einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7–15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1–4 bzw. 1–5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind, wobei die vorgenannten Phenylringe, die mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ringe oder das heterocyclische mono-, bi- oder tricyclische Ringsystem gegebenenfalls ein-

oder mehrfach substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Azido,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Sulfonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano oder Azido,

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die vorgenannten Alkyl oder Alkenylreste gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy und Mercapto substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein können,

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bedeutet, die durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert sein kann,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Y ein Stickstoffatom oder CR<sup>1</sup> bedeutet,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

2. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Phenylring bedeutet, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl oder Halogen.

3. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen carbocyclischen Ring bedeutet ausgewählt aus der Gruppe Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Fluorenyl, Acenaphthyl, Phenanthrenyl, Norbornyl, Adamantyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl und C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die carbocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl oder Halogen.

4. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen heterocyclischen Ring bedeutet ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Triazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Cumaron, Thionaphthen, Benzimidazol, Chinazolin, Methylendioxybenzol, Ethylendioxybenzol, Carbazol, Acridin und Phenothiazin, wobei die heterocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl oder Halogen.

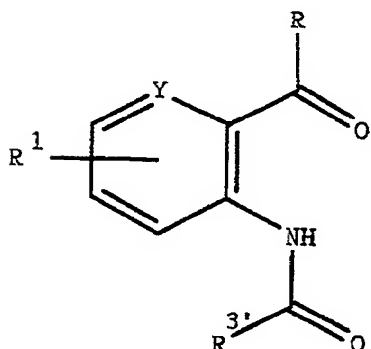
5. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano oder Azido bedeutet.

6. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthiomethyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthiopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxyethyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxypropyl.

7. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe darstellt, die an einem oder mehreren C-Atomen durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert ist und insgesamt bis zu drei Halogensubstituenten vorhanden sein können.

8. Quinazolin-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> Trifluormethyl- oder Trichlormethyl bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung von Quinazolin-Derivaten der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II



in der R und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und R<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-6-Alkyl, CBr<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub> oder CF<sub>3</sub> sein kann, mit einem Amin der allgemeinen Formel III



in der R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung hat, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur

bis Rückflußtemperatur evtl. in Gegenwart katalytischer Mengen Säure umgesetzt und gegebenenfalls anschließend Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I nachträglich umwandelt.

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1—8 sowie pharmakologisch verträgliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1—8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung viraler oder retroviraler Infektionen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65